

com. us 6,350,772

世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/40 // C07D 487/22</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/19677</p> <p>(43) 国際公開日 1998年5月14日(14.05.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03769</p> <p>(22) 国際出願日 1997年10月17日(17.10.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/293061 1996年11月6日(06.11.96) JP 特願平9/204711 1997年7月30日(30.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 黒岩ゆかり(KUROIWA, Yukari)(JP/JP) 荒明美奈子(ARAAKE, Minako)(JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 諏訪 寛(SUWA, Hiroshi)(JP/JP) 會沢勝夫(AIZAWA, Katsuo)(JP/JP) 〒160 東京都新宿区新宿6丁目1番1号 東京医科大学内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述</p>
<p>(54)Title: TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES BY PHOTOCHEMOTHERAPY</p> <p>(54)発明の名称 光化学療法による自己免疫疾患の治療</p> <p>(57) Abstract Novel medicinal compositions and a treatment method to be used in photochemotherapy or photodynamic therapy for autoimmune diseases. The above compositions contain mono-L-aspartyl- or mono-L-glutamylchlorin e6 or a pharmacologically acceptable salt thereof, while the above method comprises exposing the vascular blood of a patient containing the above compound to ultraviolet rays or laser beams to thereby photochemically excite the compound. This method is efficacious in reducing autoantibodies in the blood and has a high safety.</p>		

(57) 要約

本発明は、光化学療法または光力学的治療に使用する新規な、自己免疫疾患治療用の医薬組成物および、治療方法に係る。

本発明によれば、自己免疫疾患の治療のための、モノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6、もしくはその薬理学的に許容される塩を含有する組成物および、前記化合物を含有する患者の血管血液を紫外線またはレーザー光に露光させて該化合物を光化学的に励起させることから成る方法が提供される。

この方法は患者の血液中の自己抗体の量を減少させるのに有効であり、また高い安全性を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SS	スワジランド
AT	オーストリア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GE	ジョージア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドバ	TM	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TT	トリニダード・トバゴ
BB	バルバドス	GM	ギambia	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ			UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	GU	グアテマラ	MN	モンゴル	US	米国
BR	ブラジル	DE	ドイツ	MR	モーリタニア	UZ	ウズベキスタン
BS	バハマ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	VN	ベトナム
BT	ブータン	IL	イスラエル	MX	メキシコ	YU	ユーゴスラビア
BZ	ベリーズ	IN	インド	NE	ニジェール	ZW	ジンバブエ
CA	カナダ	IT	イタリア	NL	オランダ		
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CD	コンゴ民主共和国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CF	中央アフリカ共和国	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CG	コンゴ民主共和国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CH	スイス	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CI	コートジボワール	LC	セント・ルシア	SE	スウェーデン		
CK	クック	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
CL	チリ	LK	スリランカ	SK	スロバキア		
CM	カメルーン	LS	レソト	SL	シエラレオネ		
CO	コロンビア						
CR	コスタリカ						
CU	キューバ						
CV	ケプヴェルデ						
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						
EE	エストニア						
ES	スペイン						

明細書

光化学療法による自己免疫疾患の治療

技術分野

本発明は光化学療法または光線力学的治療法に使用する新規な、自己免疫疾患治療用の医薬組成物に関する。
また、本発明は自己免疫疾患を治療するための光化学療法的な新規方法に関する。

背景技術

光化学療法または光線力学的治療法とは、紫外線またはレーザー光の照射により励起されると初めて治療作用を発揮できる光感受性物質の投与により病気の治療を行なう方法である。この方法は、前投与された光感受性物質が集積して存在する生体組織の一部位または複数の部位に、あるいは光感受性物質を含む体内血流に、またはその体内血液を体外循環させた血流に光の照射を施す等により光感受性物質を光化学的に励起して該物質の治療作用を発揮させるようにして病気の治療を行なう化学療法である。

光化学療法の開発の初期に最初に開発された光感受性物質の代表例はフォトフリン(Photofrin)であり、フォトフリンは多種多様な腫瘍に対する破壊能があることから、主に癌治療の目的で使われている。そのフォトフリンの作用機序は、それ自体では活性を持たないが腫瘍親和性をもつフォトフリンを生体に投与し、その後に腫瘍の新生脈管構造体の周りにフォトフリンを蓄積するよう

にさせ、その蓄積したフォトリニンに、ある特定の波長のレーザー光線を照射すると該物質が光エネルギーを吸収して、この物質の有するエネルギーが腫瘍細胞内の酸素を励起して活性酸素を生じさせ、この活性酸素により
5 腫瘍細胞に障害を与え、腫瘍組織を壊死させることから成るとされている。

また、特公平 6-88902号公報および特公平 6-89000号公報ならびに米国特許第4,675,338号明細書には、カルボキシル基およびカルボン酸形の側鎖を複数個有する或
10 る種のテトラピロール化合物の少なくとも1個のカルボキシル基に対して、炭素数4~10のアミノジカルボン酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸のアミノ基を1個またはそれ以上のアミド結合により縮合させてなる
15 蛍光性のテトラピロール誘導体、例えばモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 およびモノーL-グルタミル・クロリン e 6 あるいはそれらの塩が記載され、またこれら化合物の製造法が記載される。またそれらのテトラピ
20 ロール誘導体を、光化学療法剤として用いて腫瘍の診断および治療を行うことが記載される。さらに、上記の日本特許公報および米国特許明細書には、投与後に腫瘍組織内に集積した前記の蛍光性テトラピロール誘導体が強力な光の照射、例えばレーザービームの照射により光化学的に励起されて腫瘍細胞を死滅する作用を発揮できる
25 ことが記載されている。

25 光化学療法は、上記のような癌治療のほかに、モノー

5 L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ-L-グル
タミル・クロリン e 6 あるいはそのナトリウム塩を用い
る場合に、眼の脈絡膜などの新生血管の閉塞法に利用が
できることも発表されている（米国特許第5,633,275号
明細書参照）。

また米国特許第5,028,594号には、光化学療法を、リ
ウマチ様関節炎に關与する造血細胞を選択的に除去する
方法に応用することが発表されている。一方、ケニース
らは、増殖性関節疾患に対し光化学療法を用いて、滑膜
10 細胞の破壊を起こすことを特徴とする増殖性関節疾患の
治療法を発表している（PCT出願国際公開 WO 94/
17797号明細書）。

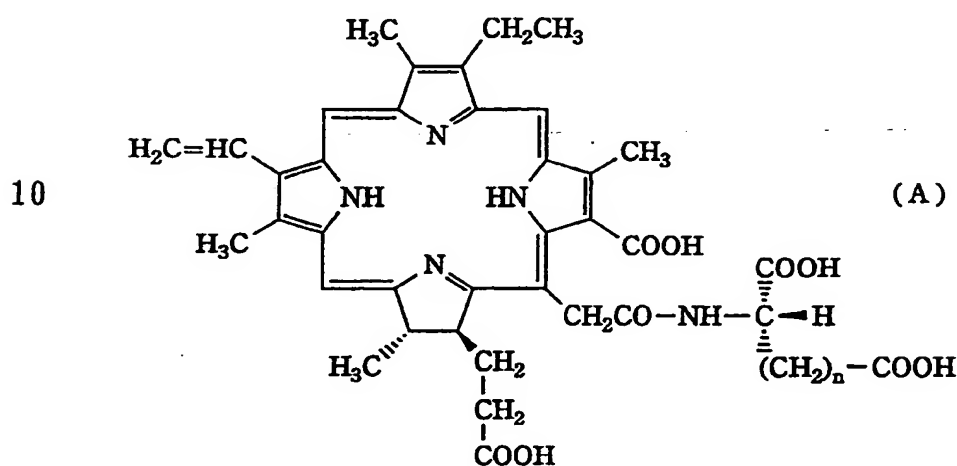
上記のように、腫瘍細胞の破壊や、造血細胞の除去や、
また関節リウマチなどでの原因である増殖性滑膜細胞の
15 破壊のための光化学療法の応用が報告されているが、全
身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患の治療を光化学
療法で行なったという発表はいまだない。

本発明の目的は、例えば、全身性エリテマトーデス、
全身性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎あるいは結節性多
20 発動脈炎ならびに自己免疫性溶血性貧血および橋本甲状
腺炎などを含めて、各種の自己免疫疾患の治療用の新規
な医薬組成物を提供することにある。また、本発明の別
の目的は、自己免疫疾患のための光化学療法的な新規な
治療法を提供することにある。

25 発明の開示

- 本発明者らは前記の目的で、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患の治療剤を探索したところ、前記の特公平 6-88902号公報及び特公平 6-89000号公報および米国特許第4,675,338号にに記載されてあって悪性腫瘍の
- 5 光化学療法として臨床試験中である光感受性物質のモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 (Mono-L-Aspartyl Chlorin e6) 四ナトリウム塩(略号: NPe6)を自然発症の全身性自己免疫疾患モデルのマウスに静脈内投与後、該化合物を集積して含有する全身または身体の一部の組織
- 10 あるいは循環血流に 664nmのレーザー光を照射することにより、マウスの血液中の自己抗体の抗体値を著しく低下させる作用をモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 四ナトリウム塩、すなわち N P e 6 が有することを見出した。また、モノーL-アスパルチル・クロリン e 6
- 15 の遊離酸それ自体、ならびにモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩も N P e 6 と同様に、光化学的に励起されると血液中の自己抗体の抗体値を低下させる作用を有することが期待できる。これらの知見に基づいて、本発明を完成させた。
- 20 したがって、第1の本発明においては、モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6、もしくはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、光化学療法的に自己免疫疾患を治療するための医薬組成物が提供
- 25 される。

第1の本発明による自己免疫疾患の治療用の医薬組成物に有効成分として用いられるモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 は各種の NMR スペクトルの精密な分析、等によって次式 (A)



(式中、nが1の場合にはモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 であり、またnが2の場合にはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 である) で表わされるテトラピロール誘導体であると確認されている。

20 上記のモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 は、上記の式 (A) に示されるテトラピロール環の側鎖としてのカルボキシル基の一つにL-アスパラギン酸がそのアミノ基でアミド結合している形の化合物である。モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 は、これの4個のカルボキシル基において、四ナトリウム塩の形で用いられる

25

のが好ましい。

上記の式 (A) において L-アスパラギン酸の代わりに L-グルタミン酸がアミド結合している形の化合物がモノ- L-グルタミル・クロリン e 6 である。

- 5 本発明で光感受性物質として用いられるモノ- L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ- L-グルタミル・クロリン e 6 は、その薬理学的に許容できる塩の形であることができ、一般的には、薬理学的に許容できる塩基と反応して形成される塩の形であることができる。
- 10 このような塩には、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モルホリンおよびピペリジンとの塩がある。

- さらに、第 2 の本発明においては、治療すべき自己免疫疾患を有する患者にモノ- L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ- L-グルタミル・クロリン e 6 またはその薬理学的に許容できる塩の治療的有効量を経口的にまたは非経口的に投与し、投与された前記の化合物を含有する血管内の血流を紫外線またはレーザー光で照射
- 15 し、これによって、血流に含有されたモノ- L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ- L-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を、照射した紫外線またはレーザー光に露光させて光化学的に励起させ、さらに、患者の血液中に存在して治療すべき自己免疫疾患に特有な自己抗体の抗体値が有意に減少されるまで、モノ- L-ア
- 20
- 25

5 アスパルチル・クロリン e 6 またはモノー L - グルタミル
 ・クロリン e 6 またはその塩の投与を 1 回のみ行うかあ
 るいは 2 回またはそれ以上の回数で行い且つ血流中に含
 有された前記の化合物の光化学的な励起のための紫外線
10 またはレーザー光の照射をもう 1 回、あるいはもう 2 回
 またはそれ以上の回数で反復して行うことから成る、自
 己免疫疾患を治療するための光化学療法的方法が提供さ
 れる。

 第 2 の本発明による治療方法においては、モノー L -
10 アスパルチル・クロリン e 6 またはモノー L - グルタミ
 ル・クロリン e 6 またはその塩は、非経口的に投与され
 る場合、静脈内または筋肉内注射によって投与できる。
 あるいは、経口的にまたは経直腸的にも投与できる。そ
 れの投与量は、その後に紫外線またはレーザー光の照射
15 を受けた時に、血流中に存在する自己抗体の抗体値の数
 値を、血流中で光化学的に励起されたモノー L - アスパ
 ルチル・クロリン e 6 またはモノー L - グルタミル・ク
 ロリン e 6 またはその塩が減少させ得るのに足る有効量
 である。この有効量は、1 回または 2 回あるいはそれ以
20 上の回数に分けて投与できる。

 照射すべき紫外線またはレーザー光は、ビームとして、
 患者の全身あるいは種々な部位、例えば腹部、脚部、手
 部の皮膚の上から照射されてよく、これによって、紫外
 線またはレーザー光が皮膚下の血管血流に達し得るよう
25 に皮膚層および血管壁層を透過できるようにして照射を

行うことができる。また、体外循環された血流に対して照射を行ってもよい。

紫外線またはレーザー光の照射の回数は、投与された化合物の投与の回数とは別に独立して、1回またはそれ
5 以上の回数であることができる。投与された化合物の投与の回数と、紫外線またはレーザー光の照射の回数との組合せが血流中の自己抗体の抗体値を有意に減少させるのに十分な程度であればよい。

第2の本発明方法を実施するに当ってモノーレーアス
10 パルチルまたはモノーレーグルタミル・クロリン e 6 またはその塩の投与を行う総回数は、例えば1回ないし100回であることができ、また紫外線またはレーザー光の照射を行う総回数は、例えば5回ないし100回であることができる。化合物投与の必要な回数と、光照射の必
15 要な回数は、治療の目的に応じて、専門家による予備試験で容易に決定できる。

照射される紫外線またはレーザー光は、620～760nmの波長の光であるのが好ましく、10～100mW/cm²の照射強度で照射されることができる。

20 第1の本発明による医薬組成物および第2の本発明による光化学療法的治療方法は、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎あるいは結節性多発動脈炎などのような全身的な自己免疫疾患の治療または予防に有効である。また、本発明は自己免疫性溶血性
25 貧血および橋本甲状腺炎などの自己免疫疾患の治療にも

有効であると期待できる。

第1の本発明の医薬組成物で用いる有効成分であるモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩は、経口的に、あるいは静脈内
5 または筋肉内注射などにより非経口的にも投与することができる。また経皮的にも投与できる。例えば、モノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩は、これを四ナトリウム塩の形で含
10 医薬組成物の形として製剤して投与することが好ましい。

経口投与用の場合には、第1の本発明の医薬組成物では、有効成分としてのモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を薬学的に許容できる慣用の固体または液体状の担体と混和す
15 ることができ、錠剤、口腔剤、トローチ剤、カプセル剤、懸濁剤、シロップ剤等の形で製剤とすることができる。

第1の本発明の医薬組成物における有効成分としての前記の化合物の含量割合は、剤形によって異なるが、好都合な含量割合は投与単位物の重量の約2～60%の範囲
20 にあるのがよい。

第1の本発明の組成物を注射用に製剤する場合には、望ましい製剤形態としては、有効成分としての前記の化合物を含む無菌の水溶液または分散液あるいは無菌の凍結乾燥剤がある。ここに用いる液体担体としては例えば
25 水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、

植物油などが好ましい。

第1の本発明の組成物が分散液の形に製剤される場合には、有効成分としての前記の化合物に所望の粒度をもたせること且つレシチンのような粘度調整剤を配合することによって、有効成分の化合物の分散状態を良好に保持することができる。また多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。

第1の本発明の組成物が注射用製剤の場合では、有効成分としての前記の化合物の吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムあるいはゼラチンを追加して配合させることができる。

本発明において用いられるモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリンe6またはその塩の投与量は治療すべき疾患の種類、治療の目的および症状の程度などによって異なるが、一般的には成人に対し1日当り0.2~10 mgを一回または数回に分けて投与する。最適な投与量は専門家による適当な予備試験で決定できる。

本発明において、前記の光感受性化合物の投与後に、治療に用いられるレーザー光の照射源としては、光フィルターを有する強力なレーザー連続光源、励起した色素、または他のレーザー送光システムを利用できる。上記レーザー光の照射源として、620~760 nmの波長で、10~100 mW/cm²の照射強度で、少なくとも500 mWの全出力でレーザーを発振できるレーザー光源が望まれる。現在、

市販されているいくつかのレーザー発振器は前記のレーザー発振基準を満足するものである。

本発明において投与される光感受性化合物の一例として用いられる N P e 6 は、雄のマウス C D - 1 に対する
5 急性毒性を試験したところ、その L D ₅₀ の値は 164 mg / kg であった。また N P e 6 は光毒性試験において、紅斑、浮腫等の反応を全く示さず、安全性の高い化合物であることが認められた。

本発明を以下の試験例及び実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。
10

試験例 1

自然発症の全身性自己免疫疾患モデルとして知られる M R L / l p r マウスは l p r - g e n e により全身性自己免疫疾患を自然発症する固有の性質を有する。この
15 場合、発症した自己免疫疾患の特徴的所見は、異型リンパ細胞の増殖によるリンパ腫および脾腫の形成、自己抗体としての抗 d s - D N A 抗体の産生、および（または）免疫複合体沈着によるループス腎炎の発症であり、これらにより M R L / l p r マウスは自然に早期死亡する。
20 例えば未処置の M R L / l p r マウスは、25 週令で通常、致死率が 50% に達する性質を有するものである。

完全発症した 18 週令目の M R L / l p r マウス（1 群 8 匹）に、モノーレーアスパルチル・クロリン e 6 の四ナトリウム塩（略号：N P e 6）を生理食塩水に 0.1mg
25 / ml の濃度でとかした溶液を、N P e 6 の投与量が 0.5

mg/kgになる量で静脈内投与した。N P e 6 の投与から
30分間後に、剃毛したマウス腹部に一匹当たり約25 cm²の
広範囲の皮膚表面に波長664 nmのレーザー光を20ジュー
5 ル/cm²の強さで照射した。これによって、マウス腹部
の皮膚下にある血管内の血流に含まれるN P e 6 はレー
ザー光を受けて、その結果、光化学的に励起された。こ
のようなN P e 6 の静脈内投与とレーザー光の照射とから
なる光化学療法を各マウスに10日間に8回施行した。
治療群のマウスの最後のレーザー光照射をした治療の終
10 りから24時間後に、すなわちマウスの19週令の時点で、
処置マウスに認められる治療効果の判定を行なった。ま
た、この治療の実施後から49週令の時点まで、処置マウ
スで得られた延命効果を観察した。

未処置群のMRL/lprマウス（1群10匹、18週令）
15 には、治療群のマウスと同量の生理食塩水（N P e 6 無
含有）を静脈内投与し且つ治療群と同様にしてレーザー
光を照射した。

更に、治療群マウスおよび未処置群マウスについて下
記の項目（1）～（4）の試験を行なった。

20 （1）8回目のレーザー光照射の24時間後の19週令のマ
ウスから血液を採取した。抗DNAキットII（日本コダ
ックダイアゲノスティックス製）を用いて、採取した血
液試料の血液中の自己抗体である抗ds-DNA抗体の抗
抗体値を測定して未処置群と比較した。抗ds-DNA抗体
25 の量は、未処置群で 67.8 ± 23.8 IU/mlの抗体値に相当す

ることが示されるのに対し、治療群で 5.7 ± 5.3 IU/mlの抗体値に相当したことが認められた。従って上記の光化学療法により抗ds-DNA抗体について抗体値が有意に且つ顕著に減少したことが認められた。

- 5 抗ds-DNA抗体の出現は全身性エリテマトーデスに特徴的である疾患特異性を示し、また疾患活動性を反映することが知られていることから、上記の光化学療法により抗ds-DNA抗体の抗体値が有意に減少できたことは、上記の光化学療法により全身性エリテマトーデスの
- 10 症状が緩和されたこと、すなわちエリテマトーデスが成功裡に治療できたことを示唆するものである。

- (2) 8回目のレーザー光照射から24時間後の19週令のマウスから、血液および尿を採取した。採取した血液試料を用いて、腎機能の指標である血中尿素窒素および尿
- 15 中タンパク量を測定した。血中尿素窒素および尿中タンパクの量は未処置群でそれぞれ 36.4 ± 5.3 mg/dlおよび 246.2 ± 24.0 mg/dlの値であり、また治療群でそれぞれ 22.3 ± 1.4 mg/dlおよび 85.2 ± 5.0 mg/dlの値であった。血中尿素窒素と尿中タンパクの両方の量がともに治療群
- 20 では未処置群に比べて減少していた。このことは、本例での光化学療法がMRL/lprマウスにおいて低下している腎機能を改善させたことを示している。

- (3) 上記の光化学療法による治療の終了後に49週令の時点までマウスを飼育し、各週令ごとにマウスの生存率
- 25 (%)を計測した。得られた結果を表1に要約して示す。

〔表 1〕

生存率 (%) (括弧内の数値 : 生存匹数)			
マウス週令		未処置群	治療群
5	1 8	1 0 0 (1 0)	1 0 0 (8)
	2 0	9 0 (9)	1 0 0 (8)
	2 1	8 0 (8)	1 0 0 (8)
	2 3	7 0 (7)	1 0 0 (8)
	2 5	5 0 (5)	1 0 0 (8)
10	2 7	3 0 (3)	1 0 0 (8)
	3 0	2 0 (2)	1 0 0 (8)
	3 3	1 0 (1)	8 8 (7)
	3 6	0 (0)	8 8 (7)
	4 3	0 (0)	7 5 (6)
15	4 6	0 (0)	6 3 (5)
	4 9	0 (0)	6 3 (5)

上記の表 1 に示されるマウスの週令と生存率 (%) の変動との関係を添付図面の図 1 に延命曲線のグラフとして示す。例えば、未処置群では 25 週令の時点で生存率が 50% にすぎないが、治療群では 25 週令の時点で生存率が 100% であり、50% 生存率のときは 49 週令以上であることが認められる。このことから、本発明による光化学療法的な治療方法は全身性自己免疫疾患を自然発症する性質を有するマウスを延命できる効果を有することが確認された。

(4) 8回目のレーザー光照射の24時間後の19週令のマウスから血液を採取した。この採取した血液試料の血液中のGPT酵素量を測定して未処置群と比較したところ、差はみられなかった。また前記の8回の経皮的レーザー
5 光照射にも関わらず、肉眼的に皮膚への変化作用が認められなかったことから、本治療方法により肝機能および皮膚への障害は生じないことが示唆された。

本発明のさらに別の要旨においては、自己免疫疾患を光化学療法的に治療するための医薬組成物を製造するためのモノーL-アスパルチル・クロリンe6またはモノ
10 -L-グルタミル・クロリンe6またはその薬理学的に許容できる塩の使用が提供される。

また、本発明の別の要旨においては、モノーL-アスパルチル・クロリンe6またはモノーL-グルタミル・
15 クロリンe6またはその薬理学的に許容される塩を製薬学的に許容できる担体と混和することから成る、自己免疫疾患を光化学療法的に治療するための医薬組成物の調製方法が提供される。

図面の簡単な説明

20 第1図は本発明によりNP e 6を投与し且つレーザー光を照射することによる光化学療法的な治療を受けたMRL/lprマウスの治療群と同マウスの未処置群の延命曲線を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

25 次に、第1の本発明による自己免疫疾患の治療用の医

16

薬組成物の製剤組成例を実施例で示す。

実施例 1

下記の成分を下記の重量割合で混合し、基剤用粉末を製造した。

5	蔗 糖	80.3 g
	タピオカ デンプン	13.2 g
	ステアリン酸マグネシウム	4.4 g

この基剤用粉末に、適当な量の N P e 6 を配合し、常法で打錠して、それぞれ錠剤 1 個当たりに 100mg の N P
10 e 6 を有効成分として含む錠剤を製造した。

実施例 2

200mg の N P e 6 を、最終濃度が 20mg/ml になるように生理食塩水中に溶解した。この溶液を無菌処理して得られる注射剤組成物は静脈内投与および筋肉内投与に適
15 するものであった。

産業上の利用可能性

前記に説明したとおり、本発明は、自己免疫疾患の患者にモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を投与した後に該化合物
20 を含有する血液流を紫外線またはレーザー光で照射する手法によって患者の血液中の自己抗体の量を有意に減少させることができる。従って本発明は全身エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎および結節性多発動脈炎などの各種の自己免疫疾患を光化学療法に
25 より治療するのに有効である。

請求の範囲

1. モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6、もしくはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、光化学療法的に自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

2. 有効成分として用いられる化合物がモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第1項に記載の組成物。

10 3. 有効成分として用いられる化合物がモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第1項に記載の組成物。

4. 治療すべき自己免疫疾患を有する患者にモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその薬理学的に許容できる塩の治療的有效量を経口的にまたは非経口的に投与し、投与された前記の化合物を含有する血管内の血流を紫外線またはレーザー光で照射し、これによって、血流に含有されたモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を、照射した紫外線またはレーザー光に露光させて光化学的に励起させ、さらに、患者の血液中に存在して治療すべき自己免疫疾患に特有な自己抗体の抗体値が有意に減少されるまで、モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩の

15

20

25

投与を1回のみ行うかあるいは2回またはそれ以上の回数で行い且つ血流中に含有された前記の化合物の光化学的な励起のための紫外線またはレーザー光の照射をもう1回、あるいはもう2回またはそれ以上の回数で反復して行うことから成る、自己免疫疾患を治療するための光化学療法的方法。

5. 投与される化合物がモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第4項に記載の方法。

10 6. 投与される化合物がモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第4項に記載の方法。

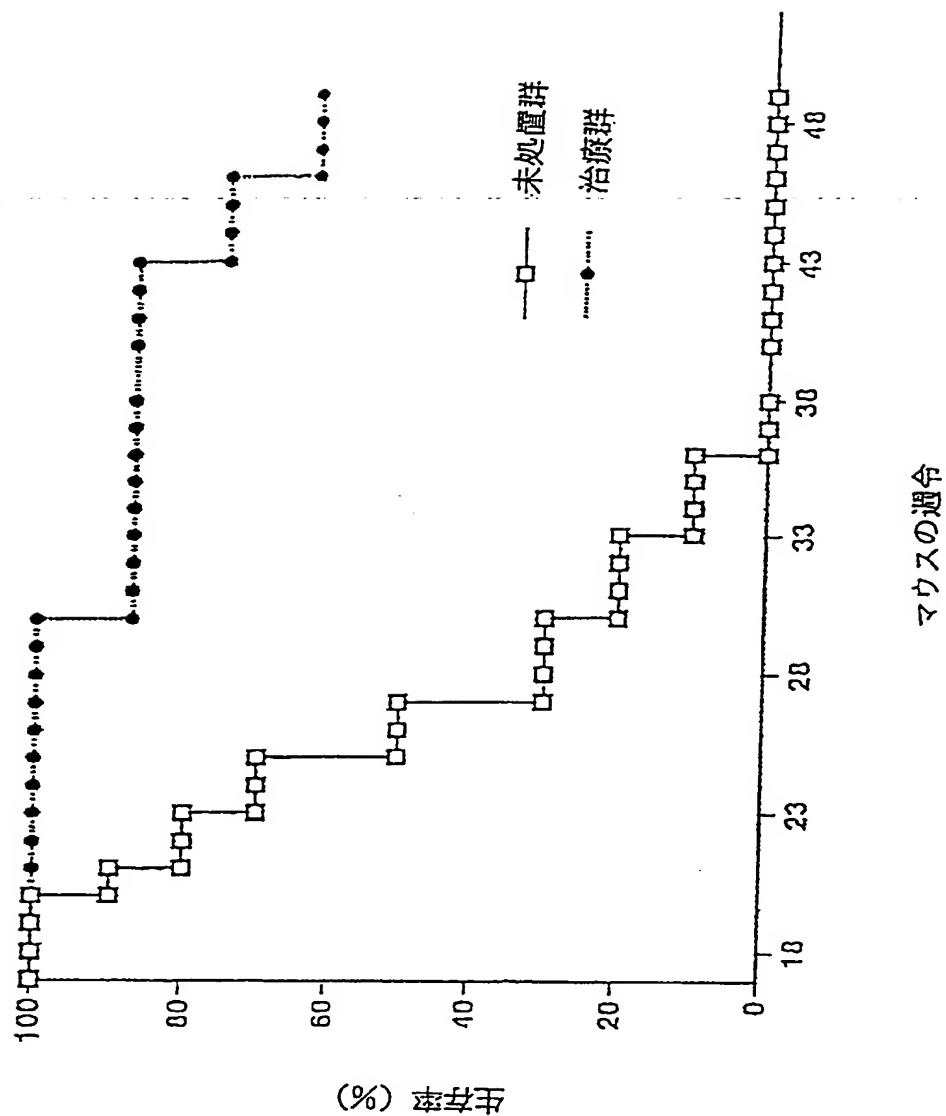
7. 照射されるレーザー光が 620～760nmの波長のレーザー光である請求の範囲第4項に記載の方法。

15 8. 治療される自己免疫疾患が全身性エリテマトーデスである請求の範囲第4項に記載の方法。

9. 自己免疫疾患を光化学療法的に治療するための医薬組成物を製造するためのモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6
20 またはその薬理学的に許容できる塩の使用。

10. モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその薬理学的に許容される塩を製薬学的に許容できる担体と混和することから成る、自己免疫疾患を光化学療法的に治療する
25 ための医薬組成物の調製方法。

第 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ A61K31/40 // C07D487/22 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁶ A61K31/40 // C07D487/22 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN) , REGISTRY (STN) , WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document; with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 61-83186, A (Nippon Oil Co., Ltd.), April 26, 1986 (26. 04. 86) & EP, 168832, A & US, 4675338, A & CA, 1262862, A & CA, 1264740, A	1-3, 9-10
A	JP, 62-5986, A (Nippon Oil Co., Ltd.), January 12, 1987 (12. 01. 87) & EP, 168831, A & US, 4693885, A	1-3, 9-10
A	JP, 2-138280, A (Toyo Hakka Kogyo Co., Ltd.), May 28, 1990 (28. 05. 90) & EP, 350948, A	1-3, 9-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search January 12, 1998 (12. 01. 98)		Date of mailing of the international search report January 20, 1998 (20. 01. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03769

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4 - 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 to 8 pertain to methods of photochemotherapy for treating autoimmune diseases and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K 31/40 // C07D 487/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K 31/40 // C07D 487/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-83186, A (日本石油株式会社) 26. 4月. 1986 (26. 04. 86) &EP, 168832, A&US, 4675338, A&CA, 1262862, A &CA, 1264740, A	1-3, 9-10
A	JP, 62-5986, A (日本石油株式会社) 12. 1月. 1987 (12. 01. 87) &EP, 168831, A&US, 4693885, A	1-3, 9-10
A	JP, 2-138280, A (東洋薄荷工業株式会社) 28. 5月. 1990 (28. 05. 90) &EP, 350948, A	1-3, 9-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 01. 98

国際調査報告の発送日

20.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

4C

9271

電話番号 03-3581-1101 内線 6853

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 4-8 は、自己免疫疾患を治療するための光化学療法的方法であって、PCT 条約第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39 (i v) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



(51) 国際特許分類6 A61K 31/40 // C07D 487/22	A1	(11) 国際公開番号 WO98/19677 (43) 国際公開日 1998年5月14日(14.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03769 (22) 国際出願日 1997年10月17日(17.10.97) (30) 優先権データ 特願平8/293061 1996年11月6日(06.11.96) JP 特願平9/204711 1997年7月30日(30.07.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 黒岩 ゆかり(KUROIWA, Yukari)(JP/JP) 荒明美奈子(ARAKE, Minako)(JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 諏訪 寛(SUWA, Hiroshi)(JP/JP) 會沢勝夫(AIZAWA, Katsuo)(JP/JP) 〒160 東京都新宿区新宿6丁目1番1号 東京医科大学内 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, JP, US. 添付公開書類 国際調査報告書 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述
(54)Title: TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES BY PHOTOCHEMOTHERAPY (54)発明の名称 光化学療法による自己免疫疾患の治療 (57) Abstract Novel medicinal compositions and a treatment method to be used in photochemotherapy or photodynamic therapy for autoimmune diseases. The above compositions contain mono-L-aspartyl- or mono-L-glutamylchlorin e6 or a pharmacologically acceptable salt thereof, while the above method comprises exposing the vascular blood of a patient containing the above compound to ultraviolet rays or laser beams to thereby photochemically excite the compound. This method is efficacious in reducing autoantibodies in the blood and has a high safety.		

(57) 要約

本発明は、光化学療法または光力学的治療に使用する新規な、自己免疫疾患治療用の医薬組成物および、治療方法に係る。

本発明によれば、自己免疫疾患の治療のための、モノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6、もしくはその薬理学的に許容される塩を含有する組成物および、前記化合物を含有する患者の血管血液を紫外線またはレーザー光に露光させて該化合物を光化学的に励起させることから成る方法が提供される。

この方法は患者の血液中の自己抗体の量を減少させるのに有効であり、また高い安全性を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	BE	ベルギー	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	CE	ケニア	MD	モルドヴァ	JM	ジャマイカ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GU	グアテマラ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MW	モザンビーク	US	米国
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CM	カメルーン	KR	韓国	PL	ポーランド		
CN	中国	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	PR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セント・ルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
		LR	リベリア	SI	スロベニア		
		LS	レソト	SK	スロバキア		
				SL	シエラ・レオネ		

明細書

光化学療法による自己免疫疾患の治療

技術分野

本発明は光化学療法または光線力学的治療法に使用する新規な、自己免疫疾患治療用の医薬組成物に関する。

また、本発明は自己免疫疾患を治療するための光化学療法的な新規方法に関する。

背景技術

光化学療法または光線力学的治療法とは、紫外線またはレーザー光の照射により励起されると初めて治療作用を発揮できる光感受性物質の投与により病気の治療を行なう方法である。この方法は、前投与された光感受性物質が集積して存在する生体組織の一部位または複数の部位に、あるいは光感受性物質を含む体内血流に、またはその体内血液を体外循環させた血流に光の照射を施す等により光感受性物質を光化学的に励起して該物質の治療作用を発揮させるようにして病気の治療を行なう化学療法である。

光化学療法の開発の初期に最初に開発された光感受性物質の代表例はフォトフリン(Photofrin)であり、フォトフリンは多種多様な腫瘍に対する破壊能があることから、主に癌治療の目的で使われている。そのフォトフリンの作用機序は、それ自体では活性を持たないが腫瘍親和性をもつフォトフリンを生体に投与し、その後に腫瘍の新生脈管構造体の周りにフォトフリンを蓄積するよう

にさせ、その蓄積したフォトフリンに、ある特定の波長のレーザー光線を照射すると該物質が光エネルギーを吸収して、この物質の有するエネルギーが腫瘍細胞内の酸素を励起して活性酸素を生じさせ、この活性酸素により
5 腫瘍細胞に障害を与え、腫瘍組織を壊死させることから成るとされている。

また、特公平 6-88902号公報および特公平 6-89000号公報ならびに米国特許第4,675,338号明細書には、カルボキシシル基およびカルボン酸形の側鎖を複数個有する或
10 る種のテトラピロール化合物の少なくとも1個のカルボキシシル基に対して、炭素数4~10のアミノジカルボン酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸のアミノ基を1個またはそれ以上のアミド結合により縮合させてなる
蛍光性のテトラピロール誘導体、例えばモノーL-アス
15 パルチル・クロリン e 6 およびモノーL-グルタミル・クロリン e 6 あるいはそれらの塩が記載され、またこれら化合物の製造法が記載される。またそれらのテトラピ
ロール誘導体を、光化学療法剤として用いて腫瘍の診断
および治療を行うことが記載される。さらに、上記の日
20 本特許公報および米国特許明細書には、投与後に腫瘍組織内に集積した前記の蛍光性テトラピロール誘導体が強力な光の照射、例えばレーザービームの照射により光化学的に励起されて腫瘍細胞を死滅する作用を発揮できる
ことが記載されている。

25 光化学療法は、上記のような癌治療のほかに、モノー

5 L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ-L-グル
タミル・クロリン e 6 あるいはそのナトリウム塩を用い
る場合に、眼の脈絡膜などの新生血管の閉塞法に利用が
できることも発表されている（米国特許第5,633,275号
明細書参照）。

また米国特許第5,028,594号には、光化学療法を、リ
ウマチ様関節炎に關与する造血細胞を選択的に除去する
方法に応用することが発表されている。一方、ケニース
らは、増殖性関節疾患に対し光化学療法を用いて、滑膜
10 細胞の破壊を起こすことを特徴とする増殖性関節疾患の
治療法を発表している（PCT出願国際公開 WO 94/
17797号明細書）。

上記のように、腫瘍細胞の破壊や、造血細胞の除去や、
また関節リウマチなどでの原因である増殖性滑膜細胞の
15 破壊のための光化学療法の応用が報告されているが、全
身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患の治療を光化学
療法で行なったという発表はいまだない。

本発明の目的は、例えば、全身性エリテマトーデス、
全身性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎あるいは結節性多
20 発動脈炎ならびに自己免疫性溶血性貧血および橋本甲状
腺炎などを含めて、各種の自己免疫疾患の治療用の新規
な医薬組成物を提供することにある。また、本発明の別
の目的は、自己免疫疾患のための光化学療法的な新規な
治療法を提供することにある。

25 発明の開示

本発明者らは前記の目的で、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患の治療剤を探索したところ、前記の特公平 6-88902号公報及び特公平 6-89000号公報および米国特許第4,675,338号にに記載されてあって悪性腫瘍の

5 光化学療法として臨床試験中である光感受性物質のモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 (Mono-L-Aspartyl Chlorin e6) 四ナトリウム塩(略号: NPe6)を自然発症の全身性自己免疫疾患モデルのマウスに静脈内投与後、該化合物を集積して含有する全身または身体の一部の組織

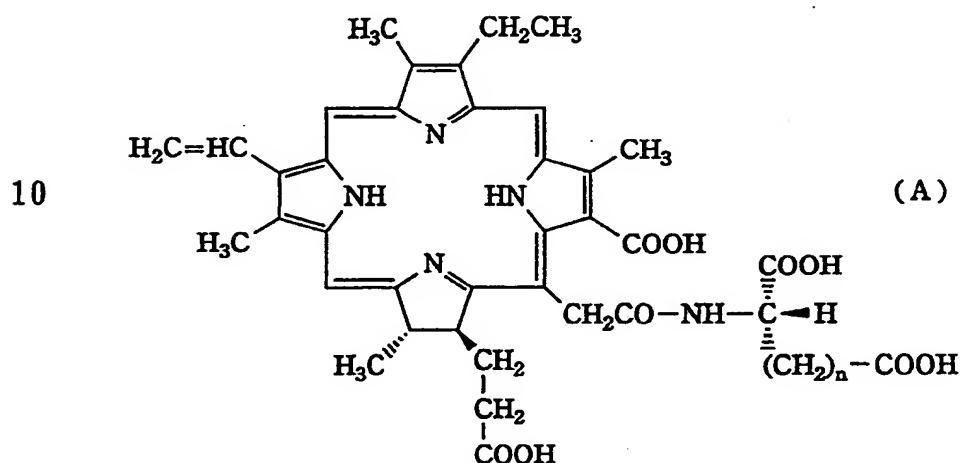
10 あるいは循環血流に 664nmのレーザー光を照射することにより、マウスの血液中の自己抗体の抗体値を著しく低下させる作用をモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 四ナトリウム塩、すなわち N P e 6 が有することを見出した。また、モノーL-アスパルチル・クロリン e 6

15 の遊離酸それ自体、ならびにモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩も N P e 6 と同様に、光化学的に励起されると血液中の自己抗体の抗体値を低下させる作用を有することが期待できる。これらの知見に基づいて、本発明を完成させた。

20 したがって、第1の本発明においては、モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6、もしくはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、光化学療法的に自己免疫疾患を治療するための医薬組成物が提供

25 される。

第1の本発明による自己免疫疾患の治療用の医薬組成物に有効成分として用いられるモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 は各種の NMR スペクトルの精密な分析、等によって次式 (A)



(式中、n が 1 の場合にはモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 であり、また n が 2 の場合にはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 である) で表わされるテトラピロール誘導体であると確認されている。

20 上記のモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 は、上記の式 (A) に示されるテトラピロール環の側鎖としてのカルボキシル基の一つにL-アスパラギン酸がそのアミノ基でアミド結合している形の化合物である。モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 は、これの 4 個のカルボキシル基において、四ナトリウム塩の形で用いられる

25

のが好ましい。

上記の式 (A) において L-アスパラギン酸の代わりに L-グルタミン酸がアミド結合している形の化合物がモノ-L-グルタミル・クロリン e 6 である。

- 5 本発明で光感受性物質として用いられるモノ-L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ-L-グルタミル・クロリン e 6 は、その薬理学的に許容できる塩の形であることができ、一般的には、薬理学的に許容できる塩基と反応して形成される塩の形であることができる。
- 10 このような塩には、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モルホリンおよびピペリジンとの塩がある。

- さらに、第 2 の本発明においては、治療すべき自己免疫疾患を有する患者にモノ-L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ-L-グルタミル・クロリン e 6 またはその薬理学的に許容できる塩の治療的有效量を経口的にまたは非経口的に投与し、投与された前記の化合物を含有する血管内の血流を紫外線またはレーザー光で照射
- 15 し、これによって、血流に含有されたモノ-L-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ-L-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を、照射した紫外線またはレーザー光に露光させて光化学的に励起させ、さらに、患者の血液中に存在して治療すべき自己免疫疾患に特有な自己抗体の抗体値が有意に減少されるまで、モノ-L-ア
- 20
- 25

5 aspargyl-chlorine 6 または mono-L-glutaryl
 -chlorine 6 またはその塩の投与を1回のみ行うかあ
 るいは2回またはそれ以上の回数で行い且つ血流中に含
 有された前記の化合物の光化学的な励起のための紫外線
10 またはレーザー光の照射をもう1回、あるいはもう2回
 またはそれ以上の回数で反復して行うことから成る、自
 己免疫疾患を治療するための光化学療法的方法が提供さ
 れる。

 第2の本発明による治療方法においては、mono-L-
10 aspargyl-chlorine 6 または mono-L-glutaryl
 -chlorine 6 またはその塩は、非経口的に投与され
 る場合、静脈内または筋肉内注射によって投与できる。
 あるいは、経口的にまたは経直腸的にも投与できる。そ
 れの投与量は、その後に紫外線またはレーザー光の照射
15 を受けた時に、血流中に存在する自己抗体の抗体値の数
 値を、血流中で光化学的に励起された mono-L-aspar
 gyl-chlorine 6 または mono-L-glutaryl-chlorine 6
 またはその塩が減少させ得るのに足る有効量
 である。この有効量は、1回または2回あるいはそれ以
20 上の回数に分けて投与できる。

 照射すべき紫外線またはレーザー光は、ビームとして、
 患者の全身あるいは種々な部位、例えば腹部、脚部、手
 部の皮膚の上から照射されてよく、これによって、紫外
 線またはレーザー光が皮膚下の血管血流に達し得るよう
25 に皮膚層および血管壁層を透過できるようにして照射を

行うことができる。また、体外循環された血流に対して照射を行ってもよい。

紫外線またはレーザー光の照射の回数は、投与された化合物の投与の回数とは別に独立して、1回またはそれ
5 以上の回数であることができる。投与された化合物の投与の回数と、紫外線またはレーザー光の照射の回数との組合せが血流中の自己抗体の抗体値を有意に減少させるのに十分な程度であればよい。

第2の本発明方法を実施するに当ってモノーレーアス
10 パルチルまたはモノーレーグルタミル・クロリン e 6 またはその塩の投与を行う総回数は、例えば1回ないし100回であることができ、また紫外線またはレーザー光の照射を行う総回数は、例えば5回ないし100回であることができる。化合物投与の必要な回数と、光照射の必
15 要な回数は、治療の目的に応じて、専門家による予備試験で容易に決定できる。

照射される紫外線またはレーザー光は、620～760nmの波長の光であるのが好ましく、10～100mW/cm²の照射強度で照射されることができる。

20 第1の本発明による医薬組成物および第2の本発明による光化学療法的治療方法は、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎あるいは結節性多発動脈炎などのような全身的な自己免疫疾患の治療または予防に有効である。また、本発明は自己免疫性溶血性
25 貧血および橋本甲状腺炎などの自己免疫疾患の治療にも

有効であると期待できる。

第1の本発明の医薬組成物で用いる有効成分であるモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩は、経口的に、あるいは静脈内
5 または筋肉内注射などにより非経口的にも投与することができる。また経皮的にも投与できる。例えば、モノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩は、これを四ナトリウム塩の形で含み、しかも凍結乾燥した無菌のかつ発熱物質を含まない
10 医薬組成物の形として製剤して投与することが好ましい。

経口投与用の場合には、第1の本発明の医薬組成物では、有効成分としてのモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を薬学的に許容できる慣用の固体または液体状の担体と混和す
15 ることができ、錠剤、口腔剤、トローチ剤、カプセル剤、懸濁剤、シロップ剤等の形で製剤とすることができる。

第1の本発明の医薬組成物における有効成分としての前記の化合物の含量割合は、剤形によって異なるが、好都合な含量割合は投与単位物の重量の約2～60%の範囲
20 にあるのがよい。

第1の本発明の組成物を注射用に製剤する場合には、望ましい製剤形態としては、有効成分としての前記の化合物を含む無菌の水溶液または分散液あるいは無菌の凍結乾燥剤がある。ここに用いる液体担体としては例えば
25 水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、

植物油などが好ましい。

第1の本発明の組成物が分散液の形に製剤される場合には、有効成分としての前記の化合物に所望の粒度をもたせること且つレシチンのような粘度調整剤を配合することによって、有効成分の化合物の分散状態を良好に保持することができる。また多くの場合、等服剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。

第1の本発明の組成物が注射用製剤の場合では、有効成分としての前記の化合物の吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムあるいはゼラチンを追加して配合させることができる。

本発明において用いられるモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩の投与量は治療すべき疾患の種類、治療の目的および症状の程度などによって異なるが、一般的には成人に対し1日当り0.2~10 mgを一回または数回に分けて投与する。最適な投与量は専門家による適当な予備試験で決定できる。

本発明において、前記の光感受性化合物の投与後に、治療に用いられるレーザー光の照射源としては、光フィルターを有する強力なレーザー連続光源、励起した色素、または他のレーザー送光システムを利用できる。上記レーザー光の照射源として、620~760 nmの波長で、10~100 mW/cm²の照射強度で、少なくとも500 mWの全出力でレーザーを発振できるレーザー光源が望まれる。現在、

市販されているいくつかのレーザー発振器は前記のレーザー発振基準を満足するものである。

本発明において投与される光感受性化合物の一例として用いられるNP e 6は、雄のマウスCD-1に対する
5 急性毒性を試験したところ、そのLD₅₀の値は164 mg/kgであった。またNP e 6は光毒性試験において、紅斑、浮腫等の反応を全く示さず、安全性の高い化合物であることが認められた。

本発明を以下の試験例及び実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。
10

試験例 1

自然発症の全身性自己免疫疾患モデルとして知られるMRL/lprマウスはlpr-geneにより全身性自己免疫疾患を自然発症する固有の性質を有する。この
15 場合、発症した自己免疫疾患の特徴的所見は、異型リンパ細胞の増殖によるリンパ腫および脾腫の形成、自己抗体としての抗ds-DNA抗体の産生、および（または）免疫複合体沈着によるループス腎炎の発症であり、これらによりMRL/lprマウスは自然に早期死亡する。
20 例えば未処置のMRL/lprマウスは、25週令で通常、致死率が50%に達する性質を有するものである。

完全発症した18週令目のMRL/lprマウス（1群8匹）に、モノ-2-アスパルチル・クロリン e 6の四ナトリウム塩（略号：NP e 6）を生理食塩水に0.1mg
25 /mlの濃度でとかした溶液を、NP e 6の投与量が 0.5

mg/kgになる量で静脈内投与した。NP e 6 の投与から
30分間後に、剃毛したマウス腹部に一匹当たり約25 cm²の
広範囲の皮膚表面に波長664 nmのレーザー光を20ジュー
ル/cm²の強さで照射した。これによって、マウス腹部
5 の皮膚下にある血管内の血流に含まれるNP e 6 はレー
ザー光を受けて、その結果、光化学的に励起された。こ
のようなNP e 6 の静脈内投与とレーザー光の照射とから
なる光化学療法を各マウスに10日間に8回施行した。
治療群のマウスの最後のレーザー光照射をした治療の終
10 了から24時間後に、すなわちマウスの19週令の時点で、
処置マウスに認められる治療効果の判定を行なった。ま
た、この治療の実施後から49週令の時点まで、処置マウ
スで得られた延命効果を観察した。

未処置群のMRL/lprマウス（1群10匹、18週令）
15 には、治療群のマウスと同量の生理食塩水（NP e 6 無
含有）を静脈内投与し且つ治療群と同様にしてレーザー
光を照射した。

更に、治療群マウスおよび未処置群マウスについて下
記の項目（1）～（4）の試験を行なった。

20 （1）8回目のレーザー光照射の24時間後の19週令のマ
ウスから血液を採取した。抗DNAキットII（日本コダ
ックダイアゲノスティックス製）を用いて、採取した血
液試料の血液中の自己抗体である抗ds-DNA抗体の抗
体値を測定して未処置群と比較した。抗ds-DNA抗体
25 の量は、未処置群で67.8±23.8 IU/mlの抗体値に相当す

ることが示されるのに対し、治療群で 5.7 ± 5.3 IU/mlの抗体値に相当したことが認められた。従って上記の光化学療法により抗ds-DNA抗体について抗体値が有意に且つ顕著に減少したことが認められた。

- 5 抗ds-DNA抗体の出現は全身性エリテマトーデスに特徴的である疾患特異性を示し、また疾患活動性を反映することが知られていることから、上記の光化学療法により抗ds-DNA抗体の抗体値が有意に減少できたことは、上記の光化学療法により全身性エリテマトーデスの
- 10 症状が緩和されたこと、すなわちエリテマトーデスが成功裡に治療できたことを示唆するものである。

- (2) 8回目のレーザー光照射から24時間後の19週令のマウスから、血液および尿を採取した。採取した血液試料を用いて、腎機能の指標である血中尿素窒素および尿
- 15 中タンパク量を測定した。血中尿素窒素および尿中タンパクの量は未処置群でそれぞれ 36.4 ± 5.3 mg/dlおよび 246.2 ± 24.0 mg/dlの値であり、また治療群でそれぞれ 22.3 ± 1.4 mg/dlおよび 85.2 ± 5.0 mg/dlの値であった。血中尿素窒素と尿中タンパクの両方の量がともに治療群
- 20 では未処置群に比べて減少していた。このことは、本例での光化学療法がMRL/lprマウスにおいて低下している腎機能を改善させたことを示している。

- (3) 上記の光化学療法による治療の終了後に49週令の時点までマウスを飼育し、各週令ごとにマウスの生存率
- 25 (%)を計測した。得られた結果を表1に要約して示す。

〔表 1〕

生存率 (%) (括弧内の数値 : 生存匹数)			
	マウス週令	未処置群	治療群
5	1 8	1 0 0 (1 0)	1 0 0 (8)
	2 0	9 0 (9)	1 0 0 (8)
	2 1	8 0 (8)	1 0 0 (8)
	2 3	7 0 (7)	1 0 0 (8)
	2 5	5 0 (5)	1 0 0 (8)
10	2 7	3 0 (3)	1 0 0 (8)
	3 0	2 0 (2)	1 0 0 (8)
	3 3	1 0 (1)	8 8 (7)
	3 6	0 (0)	8 8 (7)
	4 3	0 (0)	7 5 (6)
15	4 6	0 (0)	6 3 (5)
	4 9	0 (0)	6 3 (5)

上記の表 1 に示されるマウスの週令と生存率 (%) の変動との関係を添付図面の図 1 に延命曲線のグラフとして示す。例えば、未処置群では 25 週令の時点で生存率が 50% にすぎないが、治療群では 25 週令の時点で生存率が 100% であり、50% 生存率のときは 49 週令以上であることが認められる。このことから、本発明による光化学療法的な治療方法は全身性自己免疫疾患を自然発症する性質を有するマウスを延命できる効果を有することが確認された。

(4) 8回目のレーザー光照射の24時間後の19週令のマウスから血液を採取した。この採取した血液試料の血液中のGPT酵素量を測定して未処置群と比較したところ、差はみられなかった。また前記の8回の経皮的レーザー光照射にも関わらず、肉眼的に皮膚への変化作用が認められなかったことから、本治療方法により肝機能および皮膚への障害は生じないことが示唆された。

本発明のさらに別の要旨においては、自己免疫疾患を光化学療法的に治療するための医薬組成物を製造するためのモノーL-アスパルチル・クロリンe6またはモノーL-グルタミル・クロリンe6またはその薬理学的に許容できる塩の使用が提供される。

また、本発明の別の要旨においては、モノーL-アスパルチル・クロリンe6またはモノーL-グルタミル・クロリンe6またはその薬理学的に許容される塩を製薬学的に許容できる担体と混和することから成る、自己免疫疾患を光化学療法的に治療するための医薬組成物の調製方法が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は本発明によりNP e 6を投与し且つレーザー光を照射することによる光化学療法的な治療を受けたMRL/lprマウスの治療群と同マウスの未処置群の延命曲線を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

次に、第1の本発明による自己免疫疾患の治療用の医

薬組成物の製剤組成例を実施例で示す。

実施例 1

下記の成分を下記の重量割合で混合し、基剤用粉末を製造した。

5	蔗 糖	80.3 g
	タピオカ デンプン	13.2 g
	ステアリン酸マグネシウム	4.4 g

この基剤用粉末に、適当な量の N P e 6 を配合し、常法で打錠して、それぞれ錠剤 1 個当たりに 100mg の N P
10 e 6 を有効成分として含む錠剤を製造した。

実施例 2

200mg の N P e 6 を、最終濃度が 20mg/ml になるように生理食塩水中に溶解した。この溶液を無菌処理して得られる注射剤組成物は静脈内投与および筋肉内投与に適
15 するものであった。

産業上の利用可能性

前記に説明したとおり、本発明は、自己免疫疾患の患者にモノーL-アスパルチルまたはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を投与した後に該化合物
20 を含有する血液流を紫外線またはレーザー光で照射する手法によって患者の血液中の自己抗体の量を有意に減少させることができる。従って本発明は全身エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎および結節性多発動脈炎などの各種の自己免疫疾患を光化学療法に
25 より治療するのに有効である。

請求の範囲

1. モノ－Ｌ－アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ－Ｌ－グルタミル・クロリン e 6、もしくはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、光化学療法的に自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

2. 有効成分として用いられる化合物がモノ－Ｌ－アスパルチル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

10 3. 有効成分として用いられる化合物がモノ－Ｌ－グルタミル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

4. 治療すべき自己免疫疾患を有する患者にモノ－Ｌ－アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ－Ｌ－グルタミル・クロリン e 6 またはその薬理学的に許容できる塩の治療的有效量を経口的にまたは非経口的に投与し、投与された前記の化合物を含有する血管内の血流を紫外線またはレーザー光で照射し、これによって、血流に含有されたモノ－Ｌ－アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ－Ｌ－グルタミル・クロリン e 6 またはその塩を、照射した紫外線またはレーザー光に露光させて光化学的に励起させ、さらに、患者の血液中に存在して治療すべき自己免疫疾患に特有な自己抗体の抗体値が有意に減少されるまで、モノ－Ｌ－アスパルチル・クロリン e 6 またはモノ－Ｌ－グルタミル・クロリン e 6 またはその塩の

15
20
25

18

投与を1回のみ行うかあるいは2回またはそれ以上の回数で行い且つ血流中に含有された前記の化合物の光化学的な励起のための紫外線またはレーザー光の照射をもう1回、あるいはもう2回またはそれ以上の回数で反復して行うことから成る、自己免疫疾患を治療するための光化学療法的方法。

5. 投与される化合物がモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第4項に記載の方法。

10 6. 投与される化合物がモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはこれの四ナトリウム塩である請求の範囲第4項に記載の方法。

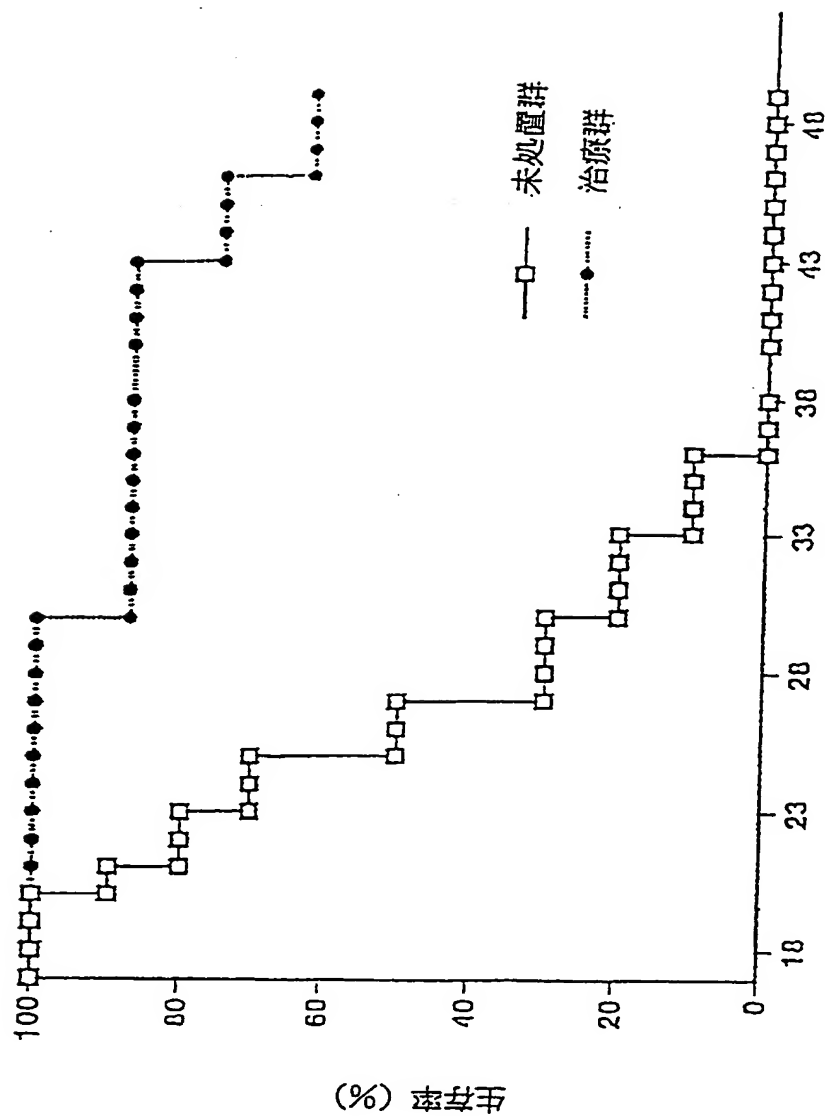
7. 照射されるレーザー光が 620～760nmの波長のレーザー光である請求の範囲第4項に記載の方法。

15 8. 治療される自己免疫疾患が全身性エリテマトーデスである請求の範囲第4項に記載の方法。

9. 自己免疫疾患を光化学療法的に治療するための医薬組成物を製造するためのモノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6
20 またはその薬理学的に許容できる塩の使用。

10. モノーL-アスパルチル・クロリン e 6 またはモノーL-グルタミル・クロリン e 6 またはその薬理学的に許容される塩を製薬学的に許容できる担体と混和することから成る、自己免疫疾患を光化学療法的に治療する
25 ための医薬組成物の調製方法。

第 1 図



マウスの週令

「不利にならない開示又は発明の新規性の喪失の例外に関する陳述」

WITH A STATEMENT CONCERNING NON-PREJUDICIAL DISCLOSURE OR EXCEPTION TO
LACK OF NOVELTY

開示の日	7. 11. 96
開示の場所	神戸国際会議場 Kobe International Conference Hall, Kobe-city, Japan
開示の種類	口頭発表 Lecture with speech and a print handed at the 17th symposium of Japan Society for Laser Medicine
学会の名称	日本レーザー医学会 Japan Society for Laser Medicine
開示の日	26~28. 11. 96
開示の場所	パシフィコ横浜会議センター Yokohama Pacifico Conference Hall, Yokohama-city, Japan
開示の種類	(i) 第26回 日本免疫学会総会・学術集会での掲載ポスター展示 Exhibition of a poster of the report at the 26th Proceedings of the Japanese Society for Immunology (ii) 日本免疫学会総会・学術集会記録 第26巻, 1996 ISSN 0919-1984 (平成8年10月23日発行) Printed records of Proceedings of the Japanese Society for Immunology, Vol 26, 1996, ISSN 0919-1984 published on 23 October 1996
学会の名称	日本免疫学会 The Japanese Society for Immunology

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/40 // C07D487/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/40 // C07D487/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN) , REGISTRY (STN) , WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 61-83186, A (Nippon Oil Co., Ltd.), April 26, 1986 (26. 04. 86) & EP, 168832, A & US, 4675338, A & CA, 1262862, A & CA, 1264740, A	1-3, 9-10
A	JP, 62-5986, A (Nippon Oil Co., Ltd.), January 12, 1987 (12. 01. 87) & EP, 168831, A & US, 4693885, A	1-3, 9-10
A	JP, 2-138280, A (Toyo Hakka Kogyo Co., Ltd.), May 28, 1990 (28. 05. 90) & EP, 350948, A	1-3, 9-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 12, 1998 (12. 01. 98)Date of mailing of the international search report
January 20, 1998 (20. 01. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03769

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4 - 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 to 8 pertain to methods of photochemotherapy for treating autoimmune diseases and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K 31/40 // C07D 487/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K 31/40 // C07D 487/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 61-83186, A (日本石油株式会社) 26. 4月. 1986 (26. 04. 86) &EP, 168832, A&US, 4675338, A&CA, 1262862, A &CA, 1264740, A	1-3, 9-10
A	J P, 62-5986, A (日本石油株式会社) 12. 1月. 1987 (12. 01. 87) &EP, 168831, A&US, 4693885, A	1-3, 9-10
A	J P, 2-138280, A (東洋薄荷工業株式会社) 28. 5月. 1990 (28. 05. 90) &EP, 350948, A	1-3, 9-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 01. 98

国際調査報告の発送日

20.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

4C 9271

電話番号 03-3581-1101 内線 6853

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲4-8は、自己免疫疾患を治療するための光化学療法的方法であって、PCT条約第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。